

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André FROISSANT

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Paris.

Né le 10 mars 1910, à Vitry-sur-Seine.

Contribution à l'Étude
des
Adrénalines Synthétiques

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André FROISSANT

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux de Paris.

Né le 10 mars 1910, à Vitry-sur-Seine.

Contribution à l'Étude
des
Adrénalines Synthétiques

Président : M. BAUDOUIN, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	OLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FISSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LOEPER.
Clinique des maladies des enfants	CARNOT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLERC.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Marcel LABBE.
Clinique des maladies du système nerveux	LEREBoullet.
Clinique des maladies infectieuses	NOBÉCOURT.
Clinique chirurgicale	H. CLAUDE.
Clinique ophtalmologique	GOUGEROT.
Clinique urologique	GUILLAIN.
Clinique d'accouchements	LEMIERRE.
Clinique gynécologique	CUNEO.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GOSSET.
Clinique thérapeutique médicale	GRÉGOIRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LENORMANT.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TERRIEN.
Clinique propédeutique	CHEVASSU.
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN.
Clinique de cardiologie	LEVY-SOLAL.
Clinique de neuro-chirurgie	MOCQUOT.
Assistance médico-sociale	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	Maurice VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHTER	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAUILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULE.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT.	
SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	} Clinique chirurgicale
BROCQ.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAUILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FRERE

A MES ONCLE ET TANTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR JULES RENAULT

de l'Académie de Médecine.

Qui nous a guidé dans nos études et toujours appuyé de son affectueuse bienveillance. Avec l'expression de notre reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDOUIN

de l'Académie de Médecine.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR STEVENIN

Médecin de l'Hôpital Beaujon.

Qui nous a permis d'étudier dans son service la partie clinique de cette thèse. Nous lui exprimons ici notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARTHUS

*Qui a mis à notre disposition les moyens
de faire les essais physiologiques de cette
étude. Qu'il trouve ici nos plus sincères re-
merciements.*

A MADAME LE DOCTEUR DEJUST

Hommages respectueux.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages :

MESSIEURS LES DOCTEURS : LEVEUF
LABBE
MATHIEU
SAINTON
HALLE

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR MARTIN
MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE
MESSIEURS LES DOCTEURS : CAIN
MILHIT
BLOCH
PORTES

Externat en 1^{er} :

MESSIEURS LES DOCTEURS : DECOURT
LAMY

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposé, dans ce travail, d'étudier l'action immédiate par voie orale de deux dérivés A et B du p-oxy-phényl-étanolméthyl-amine.

Nous avons considéré successivement : l'effet sur la tension artérielle (électrogramme, sphygmomanomètre de Vaquez) et l'effet sur la fibre musculaire striée (ergographe enregistreur).

Nous exposons dans notre conclusion les quelques déductions pratiques que nous ont inspiré ces essais.

Les corps de la série adrénalinique présentent, pour les cliniciens, les pharmacologistes et les physiologistes, un intérêt capital.

Sans entrer ici dans un exposé chimique qui n'est point de notre sujet, nous rappelons que l'adrénaline, d'abord extraite à l'état impur, fut préparée à l'état cristallisé par ALDRICH et TAKAMINE en 1901 et bientôt reproduite par synthèse.

Le produit synthétique obtenu généralement à partir de la pyrocatéchine est racémique : on en extrait l'adrénaline gauche, produit officinal identique à l'adrénaline naturelle.

Les actions de l'adrénaline, médicament sympathicométique, ont été abondamment étudiées : action sur les vaisseaux (vasoconstriction d'autant plus marquée que l'innervation sympathique des vaisseaux est plus développée); action sur le cœur et la pression (l'injection d'adrénaline donne par son effet vasoconstricteur périphérique, que renforce son action vasomotrice centrale et son action inotrope une élévation de la tension); action sur l'appareil respiratoire (dilatation des bronches); sur le système digestif (diminution du tonus de l'intestin in situ ou isolé); sur les muscles striés (excitation de la fibre striée); sur le métabolisme (hyperglycémie notable que peut

accompagner la glycosurie, élévation du métabolisme basal), etc...

Mais la faible stabilité de l'adrénaline et ses effets secondaires sur le cœur inspirèrent la recherche de corps voisins par leur composition chimique qui ne présenteraient pas ses inconvénients.

L'effort des chercheurs s'aiguilla vers l'obtention de substances du groupe adrénalinique, substances dites sympathicomimétiques, stables avec une marge physiologique étendue.

L'une des premières fut préparée par LEGERLOTZ, le Sympathol, chlorure de p-oxy-phényl-éthanol-méthylamine, qui diffère de l'adrénaline par un groupement OH, dont l'action est pratiquement superposable à celle de l'adrénaline, mais 50 fois plus faible et la toxicité 10 fois moindre.

L'adrénaline représente le médicament sympathicomimétique par excellence, ses effets correspondent exactement à l'excitation du sympathique.

Le sympathol, s'il exerce des actions comparables à celles de l'adrénaline, ne constitue pas comme elle, un excitant pur : son action vasculaire est fortement renforcée par la spartéine, mais son action hypertensive est diminuée et même supprimée, mais non inversement, par l'yohimbine, diminuée et non renforcée par la cocaïne.

Depuis cette date, on a préparé industriellement une série de corps : tartrate de p-oxy-phényl-éthanol-méthyl-amine, bêta (p-oxy-phényl), isopropylméthyl-amine, 1-phényl-2-méthyl-amino-propane, etc...

Nous ne discuterons pas ici la formule de constitution de chacune de ces amines cycliques latérales, dont la valeur thérapeutique a été établie.

Nous nous contenterons de signaler que la signification sympathicomimétique de la position et de la quantité des groupes hydroxyles a fait et fait encore le sujet de discussions.

BARGER et DALE, puis KREITMEIR ont constaté qu'il semble que la durée de l'activité et l'activité du produit administré augmentent avec la diminution du nombre du groupe OH du noyau, mais ceci ne semble pas universellement admis et démontré.

Nous nous attacherons seulement à rappeler leurs actions physiologiques.

Bien qu'ils ne soient pas rigoureusement identiques dans tous leurs effets, il est possible de schématiser les propriétés pharmacodynamiques qui expliquent l'intérêt des recherches actuelles, tant dans le domaine physiologique que dans le domaine clinique.

L'adrénaline agit rapidement, brutalement.

Son action périphérique vaso-constrictive impose une surcharge de travail au cœur, surcharge que traduisent les troubles du rythme, l'accélération de la fréquence du pouls.

Les substances du groupe adrénalinique, à côté d'une action à point d'attaque périphérique sur la circulation, ne déterminent, aux doses thérapeutiques, aucun surmenage cardiaque.

A l'inverse de l'adrénaline, leur usage ne s'accompagne ni d'arythmie, ni de fibrillations ventriculaires.

le cœur semble au contraire acquérir la faculté de répondre à l'effort plus considérable nécessité par l'augmentation de la pression et de l'apport sanguins.

Certains de ces produits sont même susceptibles de faire disparaître les troubles consécutifs à l'injection d'adrénaline.

Dans une revue générale, « Etude comparative clinique des médicaments circulatoires de la série adrénalinique » (*Klin. Woch.*, N° 48, 1938). H. FRANKE expose ainsi le problème : un médicament circulatoire doit d'abord agir périphériquement, en tonifiant le système veineux, en augmentant le reflux sanguin vers le cœur, et en élevant la pression systolique.

Les substances qui exercent une action vasoconstrictive énergique sur les artérioles périphériques provoquent en même temps une résistance périphérique, entraînent une forte hypertension systolique et diastolique, donnent au cœur un énorme surcroît d'énergie ce qui, dans certaines circonstances devient dangereux, par exemple, lorsque le cœur est déjà en surcharge fonctionnelle du fait d'une maladie infectieuse, d'une intoxication, d'une intervention chirurgicale.

Pour obtenir de bons résultats thérapeutiques, il faut que la pression systolique s'élève légèrement avec une légère baisse de la pression diastolique, que la fréquence du pouls reste stationnaire ou même diminue légèrement.

Du point de vue thérapeutique, l'utilisation de ces produits facilement maniabiles, d'une durée d'action

plus longue que celle de l'adrénaline, s'étend à tous les troubles relevant d'une défaillance de la circulation périphérique : thromboses, embolies, collapsus, syncope, états de shock (THANNHAUSER, SCHOTTMUELLER 1931, EDWIG 1932).

Ils constituent, en quelque sorte, d'excellents toniques cardiaques.

On a signalé leur utilité au cours des *rachi-anesthésies* (MORSBACH, 1932), ou des accidents causés par des médications qui peuvent s'accompagner de réactions angioneurotiques, salvarsan, par exemple (WERDESHEIM, 1932), dans les cas de *bloquage du cœur*, les *accès paroxystiques de la maladie de Stokes-Adam* (MÜHLBAUER, 1935), dans le traitement des *infarctus du myocarde* (HÖCHREIN).

De nombreuses statistiques ont été publiées, portant sur la prévention des accidents post-opératoires par ces médications.

L'une des plus importantes, présentée par KÖNIG, indique que l'utilisation préventive du tartrate de p-oxy-phényl-éthanol-méthyl-amine fit tomber de 3,56 % à 1,3 % le nombre des morts par thrombo-embolies dans la Clinique chirurgicale de Leipzig.

6.800 malades furent traités en quatre ans.

De 1929 à 1934, 3.600 opérés ne reçurent aucune médication. 116 moururent de thrombo-embolies.

De 1931 à 1934, 3.553 opérés reçurent un traitement pré- et post-opératoire, on constata seulement 46 décès.

La réduction du nombre des thrombo-embolies fut donc de 3 à 1.

BIER, HOLM, annoncent des succès au cours des *œdèmes pulmonaires* : la saignée suivie de l'injection de 1 mgr. de tartrate de p-oxy-phényl-éthanol-méthylamine et de 20 cc. de dextrose à 20 % détermine, en quelques minutes, une amélioration considérable coïncidant avec un pouls égal et régulier.

Tous les *états infectieux*, fébriles ou non fébriles, *associés à une hypotension marquée*, pneumonie, typhoïde, grippe sévère, diphtérie, intoxications, bénéficient largement de cette thérapeutique.

Par extension, on l'a appliquée aux états de *dépression psychique* et musculaire, l'expérience ayant démontré que les sympathicomimétiques exercent une excitation centrale, constituent d'excellents antispasmodiques (asthme, spasmes gastro-intestinaux) (TIEFENSEE) et déterminent une sensation d'euphorie chez les malades auxquels on les administre.

Au cours de l'*asthénie constitutionnelle* (STOERMER), de l'*hypotension banale*, des asthénies survenant à la suite d'un effort physique (PRESS), des céphalées violentes avec vertiges sur lesquelles échouent les antinévralgiques ordinaires (WICHMANN), de la *convalescence trainante* (LANGE), ces corps semblent préférables à la caféine et à la strychnine.

On a également signalé l'antagonisme des substances adrénaliniques vis-à-vis des hypnotiques.

Les animaux narcotisés qui reçoivent ces produits ont le réveil plus facile — d'où, en thérapeutique —

leur application pour éviter les torpeurs et les somnolences post-anesthésiques.

Par extension, BERTRAM (1932) en a essayé l'activité sur les *comas diabétiques*. Il estime que cette médication améliore dans beaucoup de cas le pronostic.

En pédiatrie, dès 1932, ROMINGER traitait par ces produits le collapsus et les troubles circulatoires chez le jeune enfant, GIERTHMUHLEN (1931) et Voss (1932) la coqueluche. En 1935, BRUGSCH signale que dans le traitement de la diphtérie maligne, ayant abandonné l'adrénaline à cause de ses effets secondaires, il a soigné plus de 500 enfants avec le tartrate. Les résultats furent excellents.

En 1937, ERKENS rapporte des actions extrêmement favorables dans l'élevage des prématurés.

RECHERCHES PERSONNELLES

Les médicaments circulatoires de la série adrénalinique ont été presque toujours utilisés par la voie endoveineuse, la voie intramusculaire et voie sous-cutanée.

Leur activité par voie orale a fait l'objet de nombreuses recherches, car il serait intéressant, du point de vue clinique, n'obtenir ces médicaments sous une forme active par introduction dans le tube digestif.

Après avoir déterminé chez l'animal la toxicité des produits A et B, nous avons utilisé ces produits chez l'homme en empruntant la voie buccale.

Nous avons considéré, dans les heures suivant l'ingestion, l'action sur la tension artérielle et la réaction musculaire enregistrée à l'ergographe.

TOXICITE DES SUBSTANCES A ET B

Produits A et B dérivés du p-oxy-phényl-étanol-méthylamine.

Ces produits présentés sous forme de comprimés pour leur absorption par voie orale ont été mis en solution dans l'eau.

L'étude de la toxicité est rendue difficile à préciser d'une façon exacte par la présence dans cette solution d'amidon et de lactose.

Les essais ont été faits sur la souris par voie sous-cutanée dorsale.

Toutes les souris ayant reçu 50 milligrammes de produit (solution à 5 %) succombèrent.

Au-dessous de cette dose, elles résistèrent.

ESSAIS PHYSIOLOGIQUES SUR L'ANIMAL

INFLUENCE SUR LA TENSION ARTERIELLE.

Nous avons comparé à l'adrénaline l'activité des produits A et B.

Ces essais ont été faits par injection intraveineuse des solutions au lapin.

L'adrénaline.

La courbe d'inscription des modifications tensionnelles produite par l'adrénaline sur le lapin est connue.

L'injection intraveineuse de 1 cc. du produit en solution à 5/100.000 à un lapin ayant une tension à 110, occasionne en 20 secondes une élévation brusque de la T. A. à 190.

Puis, progressivement, la T. A. s'abaisse : de minute en minute, elle descend à 176, puis à 130.

Enfin, on observe une hypotension nette de 90.

Dans les 20 secondes qui suivent, cette hypotension se stabilise au chiffre de 80 pendant environ une minute.

Elle se relève progressivement pour retrouver son chiffre normal.

Au total donc : action hypertensive brusque et passagère, suivie d'une chute de la tension qui reprend son taux primitif en une minute environ.

On ne note aucun trouble respiratoire au cours de ces essais.

Comparons cette courbe à celles fournies par les adrénalines synthétiques.

PRODUIT A : DÉRIVÉ DU P-OXY-PHÉNYL-ÉTANOL-MÉTHYL-AMINE.

Diverses solutions ont été injectées à l'animal.

1) Une solution de 1 cc. au 1/100.000 injectée à un lapin, dont la tension initiale est 124, ne détermine aucune modification tensionnelle.

On injecte une solution de plus en plus concentrée ou des doses plus fortes.

2) 4 cc. de la même solution déterminent seulement une élévation minime et de quelques secondes de la T. A.

3) 1 cc. d'une solution au 1/1.000 amène une élévation de quelques secondes à 140.

4) 3 cc. de la même solution déterminent une élévation encore très passagère du chiffre tensionnel à 170.

5) 0 cc. 2 d'une solution au 1/20 permet d'obtenir

une courbe en tous points semblables à celle obtenue avec l'adrénaline.

La tension initiale étant à 130, on obtient 15 secondes après l'injection une élévation brusque à 200, puis, après être demeurée pendant environ 20 secondes voisine de ce chiffre, la T. A. s'abaisse progressivement de minute en minute à 166, puis à 150.

Une phase d'hypotension nette apparaît : 114.

La tension demeure pendant 1 minute à ce chiffre, puis tombe à 95 et finit par se rétablir à son taux normal progressivement.

L'action est donc comparable à celle de l'adrénaline.

PRODUIT B : DÉRIVÉ DU P-OXY-PHÉNYL-ÉTANOL-MÉTHYL-AMINE.

C'est avec la solution de 1 cc. à 1/100 que l'on obtient les résultats les plus nets.

La tension de l'animal était de 94. Elle s'élève brusquement pour atteindre en quelques secondes le chiffre de 170, puis elle s'élève encore progressivement pendant 20 secondes et arrive à 180.

Le chiffre tensionnel tend alors à s'abaisser de minute en minute : 146-120.

Pendant une minute, la tension se stabilise vers 126, retombe à 110 où elle se maintient, et retrouve progressivement son chiffre normal.

Fait particulier : dans la courbe obtenue avec ce produit, il n'y a pas de chute tensionnelle à la suite

de l'hypertension, comme on l'observe avec l'adrénaline ou avec le produit A.

En résumé, les trois courbes obtenues sont très comparables et on peut en rassembler les résultats dans ces tableaux :

Adrénaline.

Temps		Tension artérielle
		110
		Injection de 1 cc. de la solution à 5/100.000
20 secondes après		190
1 minute après		176
2	— —	130
3	— —	90
3	— 20 secondes après ...	80
4	— après	80
5	— —	110

PRODUIT A : DÉRIVÉ DU P-OXY-PHÉNYL-ÉTANOL-MÉTHYL-AMINE.

Temps		Tension artérielle
		130
		Injection de 0 cc. 2 de la solution à 1/20
15 secondes après		200
35	— —	200
1 minute ½	—	166
2	— —	150
3	— —	114
4	— —	95
5	— —	130

PRODUIT B : DÉRIVÉ DU P-OXY-PHÉNYL-ÉTANOL-
MÉTHYL-AMINE.

Temps	Tension artérielle
	94
	Injection de 1 cc. de la solution à 1/100
Quelques secondes après	170
30 secondes après	180
1 minute $\frac{1}{2}$ —	146
2 — — —	120
3 — — —	126
4 — — —	110
5 — — —	94

Donc, nous pouvons conclure : l'action des adrénalines synthétiques sur la T. A. du lapin est en tous points comparables à celle de l'adrénaline (expérimentation faite au laboratoire de Recherches organothérapeutiques de Garches sous la direction de Monsieur le Docteur ARTHUS).

EXPERIMENTATION CLINIQUE

L'expérimentation clinique a été faite après *absorption orale* des produits A et B. Nous n'avons pas essayé les injections de ces produits. Dans tous les cas, qu'il s'agisse d'évaluer l'influence sur la T. A. ou sur la force musculaire, nous n'avons recherché que l'*action immédiate* des adrénalines. Nous n'avons pas étudié les actions à longue échéance après absorption continue et régulière.

INFLUENCE SUR LA TENSION ARTERIELLE.

Toutes les mesures ont été enregistrées avec l'appareil de Boulitte, éliminant ainsi toute cause d'erreur et donnant seulement des résultats objectifs.

PRODUIT A : DÉRIVÉ DU P-OXY-PHÉNYL-ÉTANOL-MÉTHYL-AMINE.

Observation 1.

M. A...

T. A. 120-50.

Ingestion de 130 mgr. de produit A à 10 h. 30.

à 11 heures : 120-50,2.

à 11 h. 40 : 120-50,5.

à 12 h. 40

c'est-à-dire plus de 2 h. après : 120-50,5.

Observation 2.

Mlle S...

T. A. 118-52.

Ingestion de 130 mgr. du produit A à 10 heures.

à 10 heures 30 : 118-52.

à 11 heures, nouvelle ingestion de produit A.

T. A. 110-52

à 11 heures 30 : 105-60.

à 12 heures 30 : 118-57.

Observation 3.

Mme S...

T. A. 110-50.

Ingestion de 130 mgr. du produit A à 10 heures.

à 10 heures 30 : 110-50.

à 11 — : 92-52.

à 11 heures 30, nouvelle ingestion de produit A.

à 12 — : 110-55.

à 12 — 30 : 110-55.

PRODUIT B : DÉRIVÉ DU P-OXY-PHÉNYL-ÉTANOL-
MÉTHYL-AMINE.

Observation 1.

Sujet ayant une tension artérielle à 110-50.

Ingestion de 130 mgr. du produit B.

La tension a été enregistrée d'heure en heure :

1 heure : 105-55.

2 heures : 100-40.

3 — : 120-40.

4 — : chiffre revenu à la normale.

Observation A.

Sujet ayant une tension à 105-50.

Ingestion de 130 mgr. du produit B.

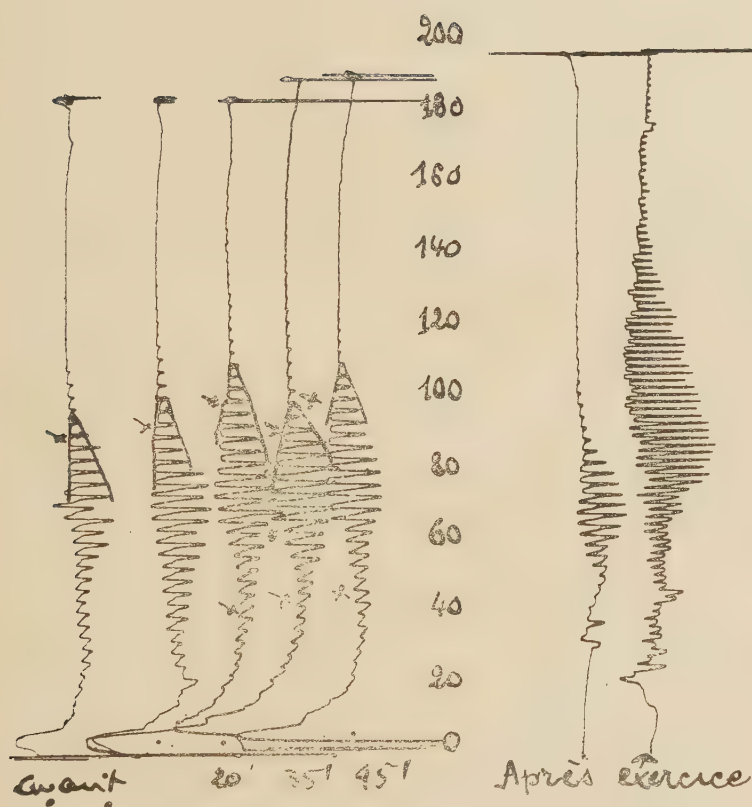
La tension est enregistrée de quart d'heure en quart d'heure :

15 minutes après l'ingestion : 115-35.

30 — — — : 110-40.

45 — — — : 120-40.

60 — — — : 110-40.



Exemples de Courbes obtenues
avec l'appareil enregistreur de BOULITTE.

Légères modifications de la T. A.
après ingestion d'adrénaline synthé-
tique.

Modifications de la
T. A. après effort.

Dans une seconde série d'essais, la tension artérielle a été prise avec le sphygmomanomètre de Vaguez. (on retrouvera dans les essais sur la fibre musculaire les observations de ces malades).

Observation 1.

Malade asthénique : T. A. 12-8.

Une demi-heure après l'ingestion de 130 mgr. de produit A.

T. A. 12-8.

Deux heures et trois heures après, la tension artérielle n'a pas varié.

Observation 2.

Malade tuberculeux évolutif. T. A. maxima à 7 1/2. La minima ne peut pas être appréciée au tensiometre de Vaguez.

Avec l'appareil de Pachon, on parvient à la localiser aux environs de 2 1/2.

2 heures après l'ingestion de 130 mgr. de produit A, la T. A. est demeurée à ces mêmes chiffres.

Observation 3.

Malade asthénique. T. A. à 9 1/2-7.

2 heures après l'ingestion de 130 mgr. de produit A, la T. A. est inchangée.

Observation 4.

Malade présentant des troubles endocriniens. T. A.
à 10 1/2-7.

2 heures après l'ingestion de 130 mgr. de produit
A, la T. A. monte à 11 1/2-8.

3 heures après, ce chiffre est retombé à 11 1/2-7.

3 heures 1/2 après, la T. A. est revenue à son taux
normal.

Observation 5.

M. W. N., sujet normal, 46 ans.

T. A. après exercice musculaire : 14-8 1/2.

Absorbe en une seule prise 325 mgr. de produit A
et demeure au repos.

10 minutes après absorption : 12 1/2 - 7 1/2.

20 — — : 12 1/2 - 7 1/2.

30 — — : 12 1/2 - 7 1/2.

45 — — : 12 1/2 - 7 1/2.

Observation 6.

Mlle C..., 23 ans.

T. A. après exercice musculaire : 12-7.

Absorbe en une seule prise 325 mgr. de produit A
et demeure au repos.

10 minutes après : 11-6.

20 — — : 11-6.

30 — — : 11-6.

45 — — : 11-6.

Donc, quoique moins précis, moins objectifs, les résultats obtenus par les moyens cliniques de prise de la tension artérielle sont semblables à ceux fournis par l'enregistrement.

Ces faits nous autorisent à conclure qu'avec des doses importantes de deux séries de corps de la série adrénalinique, administrées par voie buccale, nous n'avons obtenu que de très faibles modifications de la tension fugaces et inconstantes.

L'élévation la plus notable ne dépassa pas en effet 15 millimètres et ne dura pas plus d'une heure.

Par contre, malgré l'ingestion de doses assez importantes, 260 mgr. en une heure, et à deux reprises 325 mgr. en une dose, nous n'avons jamais observé aucun phénomène d'intolérance.

INFLUENCE SUR LA MUSCULATURE STRIÉE.

Nous avons essayé les effets des adrénalines synthétiques sur la musculature striée à l'aide de l'ergographe enregistreur.

Là encore, les essais ont été faits après ingestion orale de ces substances et nous avons jugé seulement leur action immédiate.

Sur l'appareil enregistreur employé, le poids soulevé était toujours de 2 kilos.

Nous exposons ci-dessous ces quelques observations et leurs résultats.

Observation 1.

Hôpital Beaujon.

M. H..., 47 ans.

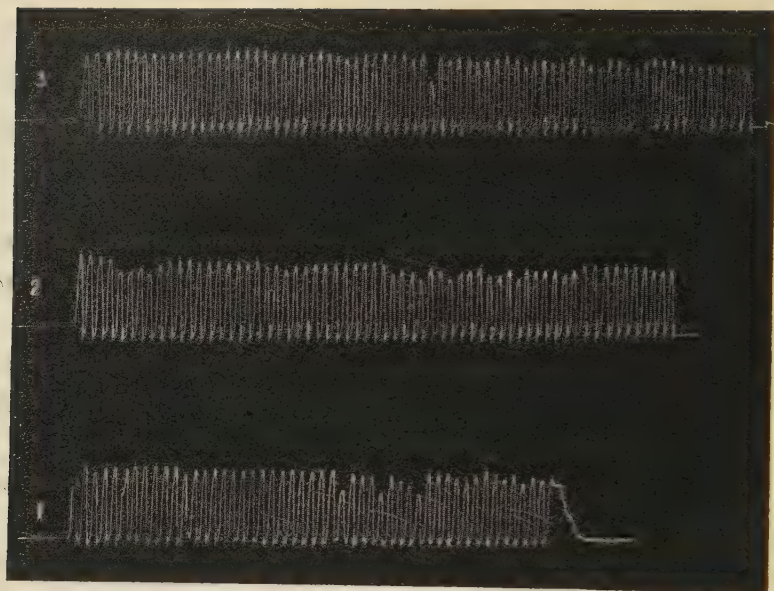
Malade hospitalisé depuis 1 mois pour asthénie, gros amaigrissement de 10 kilos, anorexie, troubles gastro-intestinaux, douleurs abdominales, diarrhée.

Actuellement, amaigrissement persistant, asthénie.

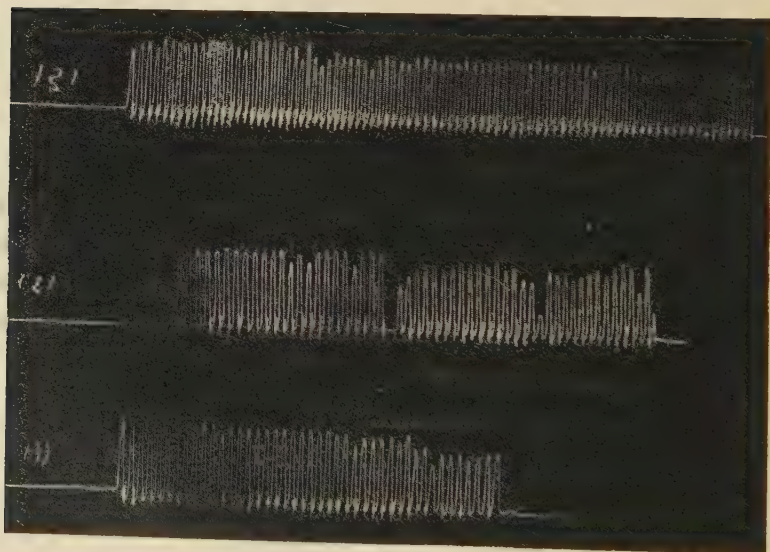
Examen complet :

Poumons : normaux.

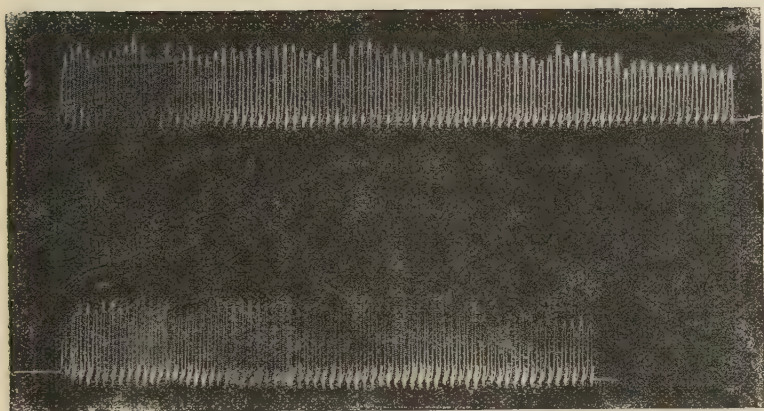
Cœur : normal. T. A. 9 1/2-7.



OBS. 1 : 1^{er} enregistrement avant traitement.



OBS. 1 : enregistrement 1 heure après traitement.



OBS. 1 : enregistrement 2 heures après traitement.

Appareil digestif : tractus digestif normal.

Radiographies des poumons : négatives.

Examen ergographique avant traitement :

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 52.

temps 0'50".

Travail 1,01.

2^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 44.

temps 50".

Travail 0,88.

3^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 54.

temps 60".

Travail 1,08.

Le lendemain, ingestion de 130 mgr. de produit A
à 9 heures.

A 10 heures :

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 40.

temps 45".

Travail 0,80.

2^e enregistrement : malade légèrement excité, tractions vives et irrégulières.

hauteur 0 m. 45.

temps 60".

Travail 0,70.

3^e enregistrement :

hauteur 0 m. 60.

temps 65".

Travail 1,20.

A 11 heures :

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 73.

temps 75".

Travail 1,46.

2^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 72.

temps 80".

Travail 1,44.

Observation 2.

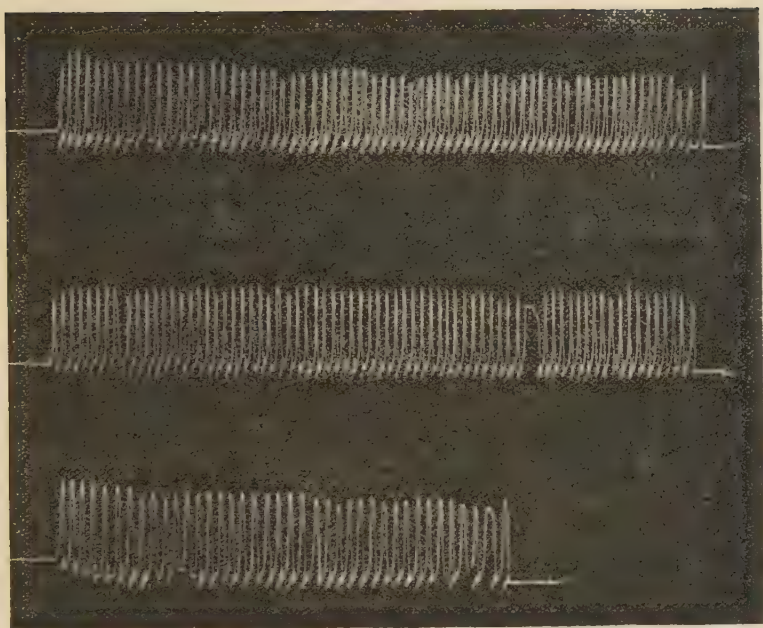
Hôpital Beaujon.

Mme C..., 39 ans.

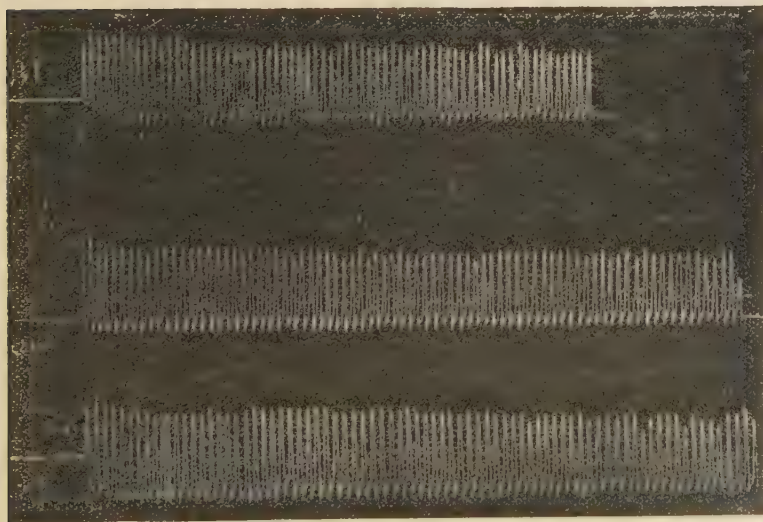
Malade hospitalisée pour : asthénie très marquée; œdème des membres inférieurs; augmentation de poids depuis plusieurs mois; toux persistante.

Antécédents :

A subi une castration par traitement radiothérapique.



OBS. 2 : enregistrement avant traitement.



OBS. 2 : enregistrement 2 heures après traitement.

Examen :

poumons : normaux.

radiographie : aucune lésion.

cœur : normal. T. A. 10 $\frac{1}{2}$ -7.

abdomen : normal.

membres inférieurs : œdème à la marche.

urines normales.

Examen ergographique :

1^{er} enregistrement :

hauteur 0 m. 35.

temps 45''

Travail 0,70.

2^e enregistrement :

hauteur 0 m. 61.

temps 60''.

Travail 1,22.

3^e enregistrement :

hauteur 0 m. 53.

temps 60''.

Travail 1,06.

Le lendemain ingestion à 9 heures de 130 mgr. de produit A.

2 heures après : examen ergographique :

1^{er} enregistrement :

hauteur 0 m. 76.

temps 90''.

Travail 1,52.

2^e enregistrement :

hauteur 0 m. 72.

temps 90''.

Travail 1,44.

3^e enregistrement :

hauteur 0 m. 69.

temps 75''.

Travail 1,38.

Observation 3.

Hôpital Beaujon.

Mr. M..., 36 ans.

Malade hospitalisé depuis 4 jours :

Tuberculose évolutive récente.

Malade très amaigri, fébrile, asthénique, expectoration abondante.

Examen :

poumons : râles humides diffus.

cœur : normal. T. A. maximum $7\frac{1}{2}$, minimum imprenable au Vaquez, au Pachon $2\frac{1}{2}$.

radiographie : lésions diffuses des deux champs pulmonaires.

Examen ergographique :

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 19.

temps 40".

Travail 0,38.

2^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 22.

temps 40".

Travail 0,44.

Le malade est très fatigué, il est impossible de continuer l'examen.

Le lendemain, ingestion à 9 heures de 130 mgr. de produit A.

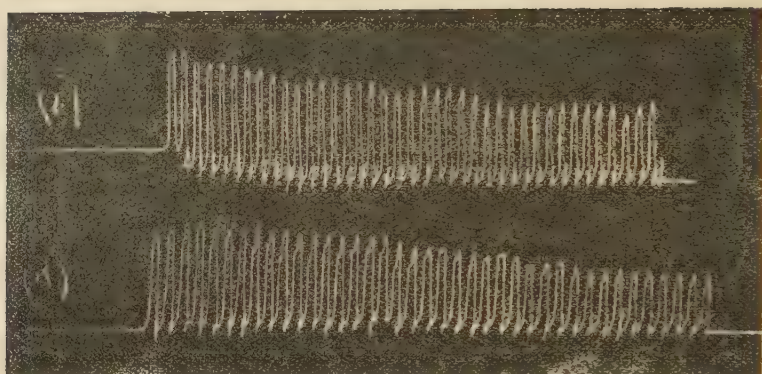
2 heures après, nouvel examen :

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

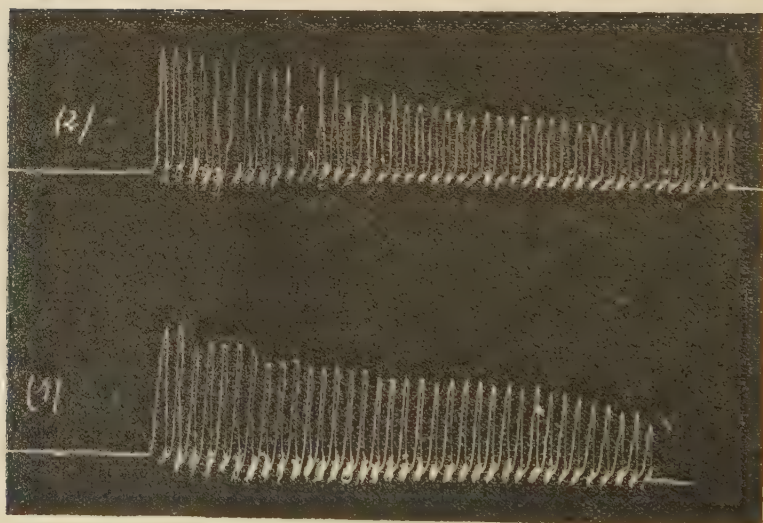
hauteur 0 m. 30.

temps 40".

Travail 0,60.



OBS. 3 : enregistrement avant traitement.



OBS. 3 : enregistrement 2 heures après traitement.

2^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 26.

temps 50".

Travail 0,52.

L'examen est arrêté pour ne pas fatiguer le malade.

Observation 4.

Hôpital Beaujon.

Mme R..., 30 ans.

Malade asthénique, accusant, en outre, de la frilosité, des troubles de la mémoire.

L'interrogatoire révèle des règles irrégulières, peu abondantes.

On est en présence d'une malade assez agitée et instable.

Examen :

ni goître, ni exophtalmie, ni tachycardie.

cœur : éréthique. T. A. 12-8.

poumons : normaux.

métabolisme basal : + 29.

réflexe oculo-cardiaque : 72-66-72.

Examen ergographique avant traitement.

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 42.

temps 60".

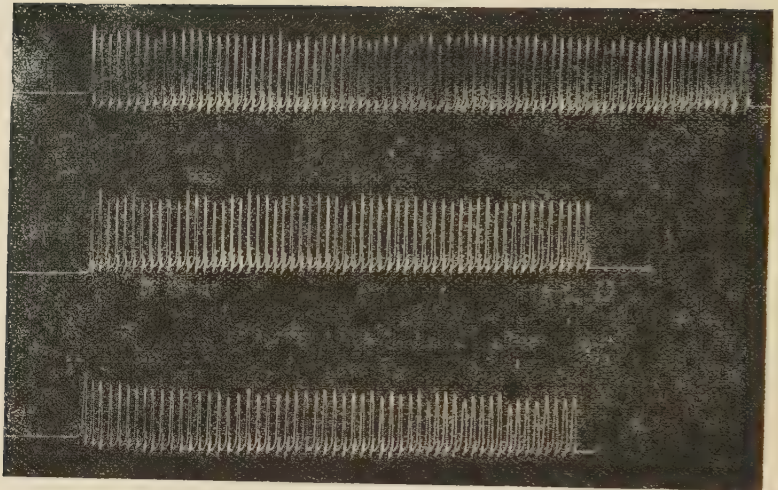
Travail 0,84.

2^e enregistrement : poids 2 kilos.

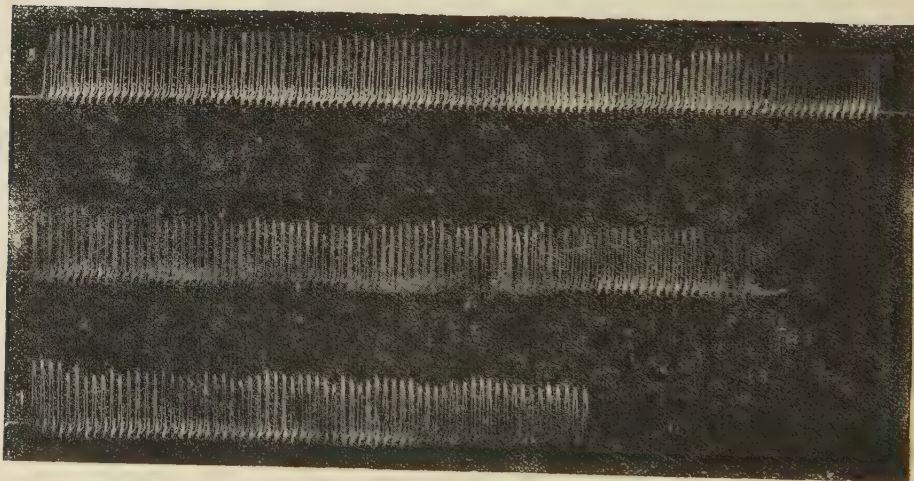
hauteur 0 m. 53.

temps 65".

Travail 1,06.



OBS. 4 : enregistrement avant traitement.



OBS. 4 : enregistrement 2 heures après traitement.

3^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 64.

temps 90".

Travail 1,28.

Deux heures après l'ingestion.

1^{er} enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 49.

temps 75".

Travail 0,98.

2^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 68.

temps 95".

Travail 1,36

3^e enregistrement : poids 2 kilos.

hauteur 0 m. 73.

temps 110".

Travail 1,46.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action immédiate par *voie orale* de deux dérivés A et B du p-oxy-phényl-étanol-méthyl-amine.

Après avoir vérifié par injection à l'animal que ces deux corps présentaient les caractéristiques des substances adrénaliniques, nous avons considéré, chez l'homme, les variations de deux éléments : la tension artérielle et la capacité de travail de la fibre musculaire striée.

La tension artérielle, mesurée à l'électrogramme ou au sphygmomanomètre de Vaquez, n'a pas été influencée dans les 3 à 4 heures suivant l'ingestion. Les quelques variations fugaces que nous avons notées ne présentent aucune signification.

Toutes ces observations ont indiqué d'une façon constante l'influence nette et rapide de ces adrénalines synthétiques sur la musculature striée.

L'enregistrement a permis de constater que l'amplitude des contractions musculaires est accrue. La fatigabilité est atténuée. La fatigue n'apparaît que plus tardivement.

Le travail exprimé en kilogramme-mètres est notablement augmenté.

Cette action semble avoir son maximum d'effet 2 heures après l'ingestion du médicament. Il nous a été difficile d'en préciser la durée, la répétition des examens nécessaires n'ayant pu être imposés à nos malades. Quoiqu'il en soit, les résultats nets, constants, objectivement mesurables nous engagent à poursuivre nos recherches dans ce sens.

Vu : Le Président de la Thèse,
A. BAUDOUIN.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- EHRISMANN. — *Deut. Med. Woch.*, 1927.
LASCH. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1927.
ERISMANN. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1928.
SCHLEIN. — *Ztsch. f. Stomatologie*, 1928.
AIAZZI-MANCINI. — *Boll. Soc. Biol.*, 1929.
CIABATTI. — *Extrait des Atti delle Soc. fra i Cultori
della Scienze Med. Nat. in Cagliari*, 1929.
DOTY. — *Journ. of Pharm.*, 1929.
EULER et LILJESTRAND. — *Skand. Arch. Phys.*, 1929.
BIER. — *Deut. Med. Woch.*, 1930.
BUELBRING. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1930.
COUNCIL. — *Journ. A. M. A.*, 1930.
EISENBERG. — *Amer. Dent. Surgeon*, 1930.
HOCHREIN et KELLER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*,
1930.
HOCHREIN. — *Münch. Med. Woch.*, 1930.
KELLER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1930.
KUSCHINSKY. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1930.
PAPE. — *Wien. Med. Woch.*, 1930.
TAINTER. — *Journ. Am. Dent. Assoc.*, 1930.
TAINTER et SEIDENFELD. — *Journ. of Pharm.*, 1930.
TRENDELENBURG. — *Deut. Med. Woch.*, 1930.
AIAZZI-MANCINI. — *Arch. ital. de Biol.*, 1931.
BERTRAM. — *Zbl. inn. Med.*, 1931.
DOMANIG. — *Wien. Klin. Woch.*, 1931.
EWING. — *Journ. of Pharm.*, 1931.

- FISCHER. — *Mschr. Ohrenheilk.*, 1931.
GIERTHMHULEN. — *Der prak. Arzt.*, 1931.
HEGLER. — *Deut. Med. Woch.*, 1931.
HIRSZFELD et AMZEL. — *Klin. Woch.*, 1931.
HOLM. — *Nordd. Arztezlatt*, 1931.
HOLZBACH. — *Schmerz-Markose-Anästhesie*, 1931.
JAHN. — *Klin. Woch.*, 1931.
KAISER. — *Süddeutsch Apotheker Zeit.*, 1931.
KELLER et MAYER. — *Münch. Med. Woch.*, 1931.
KOTTLORS et FAUST. — *Med. Klin.*, 1931.
KUSCHINSKY et OBERDISSE. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*,
1931.
MELZNER. — *Münch. Med. Woch.*, 1931.
MEYER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1931.
MILLRADT. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1931.
PICK. — *Wien. Klin. Woch.*, 1931.
PRESS. — *Zschr. Exp. Med.*, 1931.
RUEHL. — *Münch. Med. Woch.*, 1931.
SCHILLING. — *Deut. Med. Woch.*, 1931.
SCHOEN. — *Klin. Woch.*, 1931.
SCHOTTMUELLER. — *Deut. Med. Woch.*, 1931.
SCHRETZEDMAYER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1931.
SCHRETZENMAYER. — *Klin. Woch.*, 1931.
SCHROEDER. — *Med. Korresp. Blatt f. Wurtemberg*,
1931.
SCHUNTERMANN. — *Klin. Woch.*, 1931.
SIMMEL. — *Fortschr. Ther.*, 1931.
STOKTON, PACE, TAINTER. — *Journ. of Pharm.*, 1931.
TAINTER. — *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1931.
TIEFENSEE. — *Münch. Med. Woch.*, 1931.
WOLLHEIM. — *Deut. Med. Woch.*, 1931.
ZIPF. — *Deut. Med. Woch.*, 1931.
ALDERS. — *Wien. Med. Woch.*, 1932.
ARENS. — *Med. Welt.*, 1932.
BAUMANN et FLECKEN. — *Klin. Woch.*, 1932.

- BERGMANN. — *Deut. Med. Woch.*, 1932.
BERTRAM. — *Rev. Medica*, 1932.
——— *Erg. inn. Med.*, 1932.
——— *Münch. Med. Woch.*, 1932.
——— *Klin. Woch.*, 1932.
BOLLER. — *Wien. Klin. Woch.*, 1932.
BUSCHKE et JOSEPH. — *Ther. Gegenw.*, 1932.
DIETRICH et SCHWIEGK. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*,
1932.
EWIG et KLOTZ. — *Deut. Z. Chir.*, 1932.
EWIG. — *Deut. Zahnärztl. Woch.*, 1932.
FLECKEN. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
FRANK. — *Fortschr. Ther.*, 1932.
FRANK et KRATZ. — *Ther. Gegenw.*, 1932.
FROEHLICH. — *Wien. Klin. Woch.*, 1932.
FUEHNER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
GROSSKLAUS. — Inaugural. Dissertation Goettingen.
1932.
GUTMANN. — *Münch. Med. Woch.*, 1932.
HEIDEPRIEM. — *Med. Klin.*, 1932.
HIGGINS. — *Journ. of Pharm.*, 1932.
KOENIG. — *Arch. Klin. Chir.*, 1932.
KOHN. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
KLOTZ et STRAATEN. — *Klin. Woch.*, 1932.
KUSCHINSKY et OBERDISSE. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*,
1932.
LAESECKE. — *Mitt. f. d. Ärzte u. Zahnärzte*, 1932.
LESCHKE. — *Med. Welt.*, 1932.
MORSBACH. — *Fortschr. Ther.*, 1932.
MUEGGE. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
PRESS. — *Z. Exp. Med.*, 1932.
REINHARDT. — Inaugural. Dissertation, Halle, 1932.
ROMINGER. — *Fortsch. Ther.*, 1932.
RUEHL. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
SCHALENKAMP. — *Deut. Med. Woch.*, 1932.

- SCHILLING et KOPP. — *Deut. Med. Woch.*, 1932.
STRAUB et SCHILD. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
TAINTER. — *Arch. Int. Pharm.*, 1932.
THANNHAUSER. — *Med. Welt.*, 1932.
VOGEL. — *Deut. Z. Chir.*, 1932.
VOSS. — *Monatsch. f. Kinderh.*, 1932.
WERDESHEIM-BENVENISTI. — *Wien. Med. Woch.*, 1932.
WICHMANN. — *Münch. Med. Woch.*, 1932.
WIETHAUP. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1932.
BARKAN, MATUSEN-DREYBLADT. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1938.
FLECKEN. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1933.
FRANCK. — *Ther. Gegenw.*, 1933.
KLEMPERER. — *Ther. Gegenw.*, 1933.
KOENIG. — *Deut. Med. Woch.*, 1933.
LANGE. — *Ztschr. f. ärztl. Fortb.*, 1933.
LÜHR. — *Med. Klin.*, 1933.
ROESSLER. — *Wien. Klin. Woch.*, 1933.
OERDISSE. — *Deut. Med. Woch.*, 1934.
POHL. — *Fortschr. d. Therap.*, 1934.
STOERMER. — *Münch. Med. Woch.*, 1934.
BEHRENS et TAEGER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1935.
BRUGSCH. — *Med. Klin.*, 1935.
GREMELS. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1935.
HOCHREIN. — *Münch. Med. Woch.*, 1935.
KÖNIG. — *Münch. Med. Woch.*, 1935.
MICHEES. — *Ztschr. Ges. Exp. Med.*, 1935.
MUEHLBAUER. — *Ther. d. Gegenw.*, 1935.
SCHEMBRA. — *Münch. Med. Woch.*, 1935.
SIEBECK. — *Münch. Med. Woch.*, 1935.
ALKEN. — *Münch. Med. Woch.*, 1936.
BRUNS. — *Münch. Med. Woch.*, 1936.
EPPENHAUER. — *Zbl. f. Gyn.*, 1936.
GREMELS. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1936.
HEGLER. — *JKurse äzztl. Fortb.*, 1936.

- HILDEBRANDT. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1936.
JAGIC et ZIMMERMANN. — *Med. Welt.*, 1936.
KÄMMERER. — *Med. Welt.*, 1936.
KILLIAN. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1936.
LÖHR. — *Med. Welt.*, 1936.
OTTO. — *Zbl. f. Gyn.*, 1936.
SCHNITZLER. — *Fortsch. Ther.*, 1936.
BAUMANN. — *Deut. Med. Woch.*, 1937.
BUDELMANN. — *Klin. Woch.*, 1937.
BIEHLER. — *Z. Exp. Med.*, 1937.
DIECKHOFF. — *Klin. Woch.*, 1937.
DREYER. — *Chirurg.*, 1937.
EICHLER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1937.
GROSSE-BROCKHOFF et KALDENBERG. — *Klin. Woch.*, 1937.
GROSSE-BROCKHOFF. — *Münch. Med. Woch.*, 1937.
KLOSTERMEYER et JONSSON. — *Klin. Woch.*, 1937.
LINDNER. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1937.
MEYER et SPIEGELHOFF. — *Klin. Woch.*, 1937.
MÜGGE. — *Deut. Med. Woch.*, 1937.
—— *Klin. Woch.*, 1937.
REIN. — *Arch. Exp. Pharm. Path.*, 1937.
—— *Klin. Woch.*, 1937.
ROBBERS. — *Münch. Med. Woch.*, 1937.
SCHNEIDER. — *Klin. Woch.*, 1937.
SCHNEIDER et KOPP. — *Klin. Woch.*, 1937.
STUMPF. — *Münch. Med. Woch.*, 1937.
ZIPF. — *Klin. Woch.*, 1937.
ERKENS. — *Münch. Med. Woch.*, 1937.
GOTTNENKER et DE MARCHI. — *Klin. Woch.*, 1937.
HANSEN. — *Zbl. f. Gyn.*, 1937.
WEBER. — *Klin. Woch.*, 1937.
ZUNZ et SPARCHEZ. — *Soc. de Biol.*, 1937.
IFF. — *Schw. Med. Woch.*, 1938.
JONES. — *The Lancet*, 1938.

- LINDNER et GÖPFERT. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1938.
MAMIER. — *Med. Klin.*, 1938.
PARADE. — *Klin. Woch.*, 1938.
REIN. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1938.
ROBBERS et GINADER. — *Klin. Woch.*, 1938.
SCHNEIDER et SPRINGORUM. — *Klin. Woch.*, 1938.
SCHÖNDORF. — *Münch. Med. Woch.*, 1938.
ZIPF. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1938.
BRENTANO et PFLUG. — *Klin. Woch.*, 1938.
CAPACCIO et DONALD. — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1938.
PFLUG. — *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1938.
REYE. — *Zbl. inn. Med.*, 1938.
VILLARET JUSTIN-BESANÇON et BERDIN. — *Rev. de Méd.*,
1938.
HAUSCHILD. — *Klin. Woch.*, 1938.
FLÜGEL. — *Klin. Woch.*, 1938.

